

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 10 月 25 日 (25.10.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/78716 A1

(51) 国際特許分類⁷: A61K 31/166, 31/277, 31/437, 9/16, 9/20, 47/38, 47/32, 47/34, C07C 237/32, 255/58 // C07D 471/04, A61P 9/10 // 43/00, 9/12, 15/10

(74) 代理人: 野河信太郎(NOGAWA, Shintaro); 〒530-0047 大阪府大阪市北区西天満5丁目1-3 南森町パークビル Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/02965

(22) 国際出願日: 2001 年 4 月 5 日 (05.04.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-118033 2000 年 4 月 19 日 (19.04.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 藤沢薬品工業株式会社 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8514 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 廣瀬威夫 (HIROSE, Takeo) [JP/JP]. 木下好子 (KINOSHITA, Yoshiko) [JP/JP]. 下条文男 (SHIMOJO, Fumio) [JP/JP]. 大池敦夫 (OIKE, Atsuo) [JP/JP]; 〒541-8514 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 藤沢薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: SOLID DISPERSION WITH IMPROVED ABSORBABILITY

(54) 発明の名称: 吸収性が改善された固体分散体

(57) Abstract: A solid dispersion which comprises a polymeric carrier and either a compound (I) represented by the formula (I) or a salt thereof. Thus, the compound (I) and its salt, which are sparingly water-soluble, can have improved oral absorbability.

(57) 要約:

式 (I) で表される化合物 (I) またはその塩および高分子担体を含む固体分散体により、水に難溶な化合物 (I) およびその塩の経口吸収性を改善する。

明細書

吸収性が改善された固体分散体

5 技術分野

この発明は、後記の式（I）で表される化合物（以下、「化合物（I）」という）またはその塩および高分子担体から形成された固体分散体およびそれを含有する医薬製剤に関するものであり、この発明の化合物（I）は、例えばc GMP-ホスホジエステラーゼ阻害剤として、狭心症、高血圧症、勃起機能不全などの治療に有用である。

背景技術

後記の式（I）で表される化合物およびその塩は、国際特許出願公開第WO 99/54284号公報およびWO 01/05770号公報に記載されている

15 ものを含み、これらの公報に記載の方法で製造することができる。

しかしながら、化合物（I）は水に対する溶解性が低いため、結晶状態あるいは微粉末状態で経口投与した場合、吸収され難く、その吸収性の改善が望まれていた。

他方、特表平9-501150号公報には、水難溶性化合物またはその塩、

20 カプセル内容液および／または界面活性剤および／またはセルロース誘導体を含有するカプセル製剤が開示されている。この製剤によれば、水難溶性化合物がカプセルから溶出したときに、結晶の成長が抑制されて微細結晶となり、その結果、経口投与により高いバイオアベイラビリティーの得られることが知られている。

25 ところが、この方法で得られる製剤は、有効成分がカプセル内容液に溶解したものであるため、単位投与製剤に含まれる有効成分の量に制約があった。

また、難溶性化合物の結晶をその融点以上に加熱して熔融した後、融点以下に冷却すると、該難溶性化合物が非晶質体となり、溶解性が向上する場合のあ

ることが知られている。

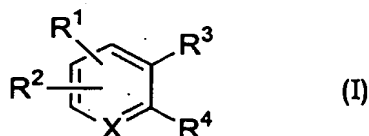
- そのため、本発明者らは化合物（I）またはその塩の結晶を単独で溶解させてその非晶質体を得ることを検討した。得られた化合物（I）またはその塩の非晶質体は、原料である化合物（I）またはその塩の結晶に比べて、約20倍高い水への溶解度を示した。しかし、この高い溶解度は短期間しか維持されず、
- 5 さらに研究をする必要があった。

発明の開示

- 本発明者らは、化合物（I）またはその塩を高分子担体共存下で溶解し、溶解混合物を冷却固化させるか、該化合物（I）またはその塩、高分子担体および有機溶媒からなる混合物から有機溶媒を蒸発させるかして得られる固体分散体
- 10 体が、意外にも水溶性の顕著な向上と持続に加えて、経口吸収性の向上と持続が見られることを見出した。

発明を実施するための最良の形態

- 15 かくして、この発明によれば、式（I）：



- 20 [式中、

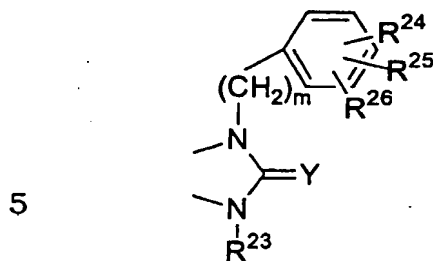
XがCHであるとき、次の定義1：

- R^1 は、水素原子またはハロゲン原子であり、
- R^2 は、電子求引基であり、
- R^3 は、式： $-\text{CONH}-\text{A}-\text{R}^{13}$ [ここで、
- 25 Aは低級アルキレン基であり、
- R^{13} は、水素原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、シクロアルキル基、置換もしくは非置換アリール基または低級アルキルで置換されていてもよい不飽和複素環式基である] で表される基であり、
- R^4 は、式： $-\text{NH}-\text{R}^{14}$ [ここで、

R^{14} は、低級アルコキシ基、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の複素環式基、低級アルキルもしくはハロ（低級）アルキルで置換されていてもよいアミノ基、式： $-CH_2-R^{15}$ （ここで、 R^{15} はシクロアルキル基または不飽和複素環式基である）で表される基または式： $-CR^{16}R^{17}R^{18}$ （ここで、 R^{16} および R^{17} はそれぞれ独立して、カルボキシ基、保護されたカルボキシ基、低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル基、またはハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アジド、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、保護されたカルボキシ、低級アルカンスルホニル、アシルオキシ、低級アルカンスルホニルオキシ、アリール、アリールオキシ（シアノで置換されていてもよい）、不飽和複素環式基（低級アルキルで置換されていてもよい）、グアニジノ（低級アルキル、シアノおよび／またはハロゲンで置換されていてもよい）、イソチオウレイド（低級アルキルおよび／またはシアノで置換されていてもよい）ならびにアミノ（アシル、保護されたカルボキシ、低級アルカンスルホニル、低級アルカンスルホニルオキシもしくはアリールオキシカルボニルで置換されていてもよい）からなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい低級アルキル基であるか、あるいは
 R^{16} および R^{17} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の飽和炭素環式基、またはヒドロキシで置換されていてもよい不飽和炭素環式基を形成していてもよく、そして
 R^{18} は水素原子、低級アルコキシ基またはヒドロキシもしくは低級アルコキシで置換されていてもよい低級アルキル基である）で表される基である]で表される基であるか、あるいは次の定義2：

R^1 は、水素原子であり、
 R^2 は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルバモイル基、複素環式基で置換されていてもよい低級アルキルカルバモイル基、カルボキシ基、保護されたカルボキシ基、低級アルキル基、ハロ（低級）アルキル基、低級アルコキシ基、アシル基または低級アルカンスルホニル基であり、

R³およびR⁴は、一緒になって、式：



[ここで、

Yは酸素原子または硫黄原子であり、

10 R²³は、低級アルキル基、シクロアルキル基または複素環式基であり、
 これらのうち低級アルキル基はヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、
 アシル、低級アルコキシ置換アラルキルオキシ、アミノ、低級アルキ
 アルアミノ、アシルアミノ、低級アルコキシカルボニルアミノ、低級ア
 ルカンスルホニルアミノ、ウレイド、低級アルキルウレイド、スルファ
 モイルアミノ、保護されたカルボキシ、カルボキシ、低級アルカン
 15 スルホニル、低級アルキレンジオキシ、カルバモイル、低級アルキル
 カルバモイルおよびスルファモイルからなる群から選択される1～
 3の置換基を有していてもよく、シクロアルキル基および複素環式基
 は、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、アシル、低級アルコキシ置
 換アラルキルオキシ、アミノ、アシルアミノ、低級アルコキシカルボ
 20 ニルアミノ、低級アルカンスルホニルアミノ、ウレイド、低級アルキ
 ルウレイド、スルファモイルアミノ、保護されたカルボキシ、低級ア
 ルカンスルホニル、低級アルキル、ヒドロキシ（低級）アルキル、保
 護されたヒドロキシ（低級）アルキル、低級アルキレンジオキシ、カ
 ルバモイルおよびスルファモイルからなる群から選択される1～3
 25 の置換基を有していてもよく、

R²⁴、R²⁵およびR²⁶は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン
 原子、低級アルカノイル基、カルボキシ基、保護されたカルボキシ基、
 カルバモイル基、ニトロ基、シアノ基、低級アルキル基、ヒドロキシ
 置換低級アルキル基、低級アルコキシ基または低級アルコキシ置換ア

ラルキル基であるか、または R^{24} 、 R^{25} および R^{26} のいずれか2つ
 が一緒になって低級アルキレンジオキシ基を形成していてもよく、
 m は1または2の整数である] で表される基を意味し、

X が窒素原子であるとき、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はいずれも上記の定義2と

5 同じ意味を有する]

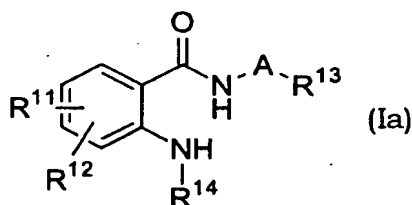
で表される化合物(I) またはその塩および高分子担体からなる固体分散体が
 提供される。

また、この発明によれば、化合物(I) またはその塩、高分子担体および有
 機溶媒からなる混合物から有機溶媒を蒸発させて、化合物(I) またはその塩
 10 の固体分散体を得ることからなる、化合物(I) またはその塩の固体分散体の
 製造方法が提供される。

また、この発明によれば、化合物(I) またはその塩を高分子担体の共存下
 で溶融し、この溶融混合物を冷却固化させて化合物(I) またはその塩の固体
 分散体を得ることからなる、化合物(I) またはその塩の固体分散体の製造方
 15 法が提供される。

この発明における用語「固体分散体」は、バイオアベイラビリティの向上の
 現象や、水中での挙動からみて、化合物(I) が高分子担体との単なる混合物
 の状態ではなく、特異な物理状態、すなわち、化合物(I) が安定な非晶質体
 として高分子担体上に存在する状態を形成しているものと考えられる。

20 この発明における化合物(I) は、次の群、すなわち式(Ia) :



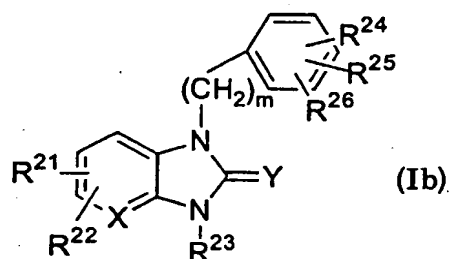
25 [式中、

R^{11} および R^{12} は、それぞれ前記の定義1における R^1 および R^2 と同じ意
 味を有し、

A 、 R^{13} および R^{14} はいずれも前記の定義1におけるものと同じ意味を有
 する]

で表されるアントラニル酸誘導体 (I a)、ならびに、式 (I b) :

5



[式中、

XはCHまたは窒素原子であり、

10 R²¹およびR²²は、それぞれ前記の定義2におけるR¹およびR²と同じ意味を有し、

Y、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶およびmはいずれも前記の定義2におけるものと同じ意味を有する]

で表される縮合イミダゾール誘導体 (I b) [この (I b) は、さらにXがC

15 Hのときベンズイミダゾール誘導体 (I b-1) およびXが窒素原子のときイミダゾピリジン誘導体 (I b-2) に分けられる] が含まれる。

前記のアントラニル酸誘導体 (I a) の詳細ならびにその製造法および薬理作用は、国際特許出願公開WO 99/54284号公報における記載を参照できる。

20 したがって、WO 99/54284号公報における記載は、本明細書の一部を構成するものとして理解されるべきである。

アントラニル酸誘導体 (I a) の中で好ましいものは、式 (I a) において、R¹¹が水素原子であり、R¹²がニトロ基、シアノ基またはハロ (低級) アルキル基であり、R¹³がシアノ、低級アルコキシおよび/またはハロゲンで置換されたフェニル基であり、R¹⁴が式: -CR¹⁶R¹⁷R¹⁸ [ここで、R¹⁶およびR¹⁷は、それぞれ独立してヒドロキシで置換されていてもよい低級アルキル基であるか、あるいはR¹⁶およびR¹⁷は、それらが結合している炭素原子と一緒に、ヒドロキシ、低級アルコキシまたはアシルアミノで置換された飽和炭素環式基であり、そしてR¹⁸は水素原子である] で表される基であり、Aが

低級アルキレン基である化合物である。

それらの中でも特に好ましい化合物は、

(R) -N- (3, 4-ジメトキシベンジル) -2- (2-ヒドロキシ-1-メチルエチルアミノ) -5-ニトロベンズアミド、

5 N- (4-クロロ-3-メトキシベンジル) -2- [2-ヒドロキシ-1- (ヒドロキシメチル) エチルアミノ] -5-ニトロベンズアミド、

N- (3, 4-ジメトキシベンジル) -2- [(トランス-4-ホルムアミドシクロヘキシル) アミノ] -5-ニトロベンズアミド・2水和物、

(S) -5-シアノ-N- (3, 4-ジメトキシベンジル) -2- (2-ヒドロキシ-1-メチルエチルアミノ) ベンズアミドおよび

10 N- (3-クロロ-4-メトキシベンジル) -2- [2-ヒドロキシ-1- (ヒドロキシメチル) エチルアミノ] -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミドである。

また、この発明におけるベンズイミダゾール誘導体 (I b-1) およびイミダゾピリジン誘導体 (I b-2) の詳細ならびにそれらの製造法および薬理作用は、国際特許出願公開WO 01/05770号公報における記載を参照できる。

したがって、WO 01/05770号公報における記載も、本明細書の一部を構成するものとして理解されるべきである。

20 ベンズイミダゾール誘導体 (I b-1) およびイミダゾピリジン誘導体 (I b-2) の中で好ましいものは、式 (I b) において、Xが窒素原子であり、Yが酸素原子であり、R²¹が水素原子であり、R²²がシアノ基であり、R²³がヒドロキシまたは低級アルカノイルオキシで置換されたシクロヘキシル基であり、R²⁴が水素原子であり、R²⁵ハロゲン原子であり、R²⁶が低級アルコキシ基である化合物である。

それらの中でも特に好ましい化合物は、

1- (3-クロロ-4-メトキシベンジル) -6-シアノ-3- (トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-オン、

1 - (3-ブロモ-4-メトキシベンジル) - 6-シアノ-3- (トランス-
4-ヒドロキシシクロヘキシル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4,
5-b] ピリジン-2-オンおよび

1 - (3-クロロ-4-メトキシベンジル) - 6-シアノ-3- (シス-4-
5 ヒドロキシシクロヘキシル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-
b] ピリジン-2-オンである。

化合物 (I) は塩の形態であってもよく、塩としては、医薬的に許容される
塩、例えばアルカリ金属塩 (ナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類
金属塩 (カルシウム塩、マグネシウム塩など)、アンモニウム塩、有機塩基 (ト
10 リメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、ジシクロヘキシル
アミン、ジベンジルエチレンジアミンなど) との塩、有機酸 (酢酸、安息香酸、
コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、グルコン酸、メ
タンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ギ酸、p-トルエンスルホン酸、トリ
フルオロ酢酸など) との塩、無機酸 (塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸など)
15 との塩、アミノ酸 (アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸など) との塩
が挙げられる。

この発明の方法で原料として用いられる化合物 (I) およびその塩は、水和
物、アルコールのような溶媒和物の形態であってもよく、それらの形態にあ
る化合物 (I) およびその塩は、結晶、結晶性微粉末、非晶質体のいずれであ
20 ってもよい。

この発明で用いられる高分子担体としては、医薬的に許容されるものであれ
ばよく、具体的には、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメ
チルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース等のセルロ
ース誘導体、平均分子量4,000以上のポリエチレングリコール (例えばポ
25 リエチレングリコール6000) 等のエチレングリコール重合体、ポリビニル
ピロリドン等が例示される。これらのうち、ヒドロキシプロピルメチルセル
ロースおよびポリビニルピロリドンがより好ましく、ヒドロキシプロピルメチル
セルロースが特に好ましい。

これらの高分子担体は、それぞれ単独で、または2種類以上のものを組み合

わせて使用することができる。

この発明の固体分散体中における化合物（I）またはその塩の含有量は、特に限定されず、その溶出パターンおよび作用持続時間等によって適宜選定することができる。

- 5 固体分散体中における化合物（I）またはその塩と高分子担体の含有量は、高分子担体の種類にもよるが、通常、化合物（I）またはその塩 1 重量部に対して高分子担体 0.5～10 重量部、好ましくは 1～5 重量部、さらに好ましくは 2～3 重量部である。

- 10 この発明の固体分散体は、化合物（I）またはその塩、高分子担体および有機溶媒からなる混合物から有機溶媒を蒸発させる方法により製造することができる。

- 有機溶媒としては、沸点が低くて蒸発しやすいもので、かつ生体に悪影響の少ないものが好ましく、例えば、プロパノール、エタノール、メタノールのよう
15 なた低級アルカノール、アセトン、アセトニトリル、クロロホルム、ジクロロメタン、ヘキサン、トルエン、酢酸エチル、メチルエチルケトン等が挙げられる。これらのうち、エタノールおよびアセトンがより好ましい。これらの溶媒はそれぞれ単独で用いてもよく、2 種類以上のものを組み合わせて用いてもよい。

- 20 この発明の固体分散体を前記の方法で製造するためには、化合物（I）またはその塩を有機溶媒に溶解させる必要がある。そのため、有機溶媒は、化合物（I）またはその塩が溶解するのに十分な量を用いるのが好ましい。このようにして得られる化合物（I）の溶液に、次いで高分子担体を溶解もしくは分散させて混合物を調製する。この混合物からの溶媒の蒸発は、常圧～真空下で、冷却下～加温下で行うことができるが、通常、減圧下に加温して行うのが好ましい。
25

また、この発明の固体分散体は、化合物（I）またはその塩を高分子担体の共存下で熔融し、熔融混合物を冷却固化させる方法によっても製造することができる。

化合物（I）またはその塩の高分子担体共存下での熔融は、化合物（I）ま

- たはその塩の融点以上であって、かつ化合物（I）またはその塩および高分子担体の分解点以下の温度、例えば、約140～180℃で、約30分～2時間加熱することにより行われる。この発明の固体分散体を製造するためには、化合物（I）またはその塩はすべて溶解していなければならないが、高分子担体
- 5 は溶解していなくてもよい。

溶解混合物の冷却固化は、放冷または冷所で保管して室温程度にまで冷却することにより行われる。

- なお、前記の製法のうち、有機溶媒を蒸発させて固体分散体を得る方法における有機溶媒蒸発前の混合物は、賦形剤、結合剤、崩壊剤、界面活性剤等の汎
- 10 用の添加剤を含んでもよい。また、溶解混合物を冷却固化して固体分散体を得る方法における冷却固化前の混合物も、上記のような汎用の添加剤を含んでもよい。

このようにして得られる固体分散体は、適宜粉碎して微粉末化するのが好ましい。

- 15 この発明の固体分散体は、医薬として許容される通常の添加剤、例えば賦形剤、結合剤、崩壊剤、界面活性剤等とともに、通常の方法により、散剤、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤等の経口投与用製剤に製剤化される。なお、この発明の固体分散体を製造する際に用いられる高分子担体を添加剤として用いてもよい。

- 20 賦形剤としては、乳糖、白糖、ブドウ糖、炭酸水素ナトリウム、ショ糖、マンニトール、デンプン、結晶セルロース、硫酸カルシウム、リン酸カルシウム、エチルセルロース、メタクリル酸コポリマー等が挙げられる。

- 結合剤としては、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセル
- 25 ロース、ゼラチン、ブドウ糖、白糖、トラガント、アルギン酸ナトリウム等が挙げられる。

崩壊剤としては、デンプン、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クロスカルメロールナトリウム、クロスボイドン、低置換度ヒドロキシブ

ロピルセルロース等が挙げられる。

- 界面活性剤としては、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリルモノ脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンプロピレングリコールモノ脂肪酸エステル、
- 5 ポリオキシエチレンソルビトール脂肪酸エステル、天然油脂およびロウ類のポリオキシエチレン誘導体、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンコポリマーおよびブロックコポリマー型界面活性剤、アルキル硫酸エステル塩、リン脂質、胆汁酸塩、脂肪酸、一価アルコール脂肪酸エステル、
- 10 エチレングリコール脂肪酸エステル、多価アルコール脂肪酸エステル等が挙げられる。

- 化合物 (I) は、c GMP-ホスホジエステラーゼ阻害剤として有用であり、具体的には例えば、狭心症、高血圧症、肺高血圧症、うっ血性心不全、糸球体疾患（例えば糖尿病性糸球体硬化症）、尿細管間質性疾患（例えばタクロリムス、サイクロスポリン等に誘引されるネフロパシー）、腎不全、アテローム性動脈硬化症、血管狭窄（経皮的経管的冠動脈形成手術後など）、末梢血管疾患、発作、慢性可逆性閉塞性肺疾患（例えば気管支炎または喘息（慢性喘息、アレルギー性喘息））、アレルギー性鼻炎、じんましん、緑内障、腸運動性障害により特徴づけられる疾患（過敏性大腸症候群など）、勃起機能不全（例え
- 15 ば器質性勃起機能不全または心理的勃起機能不全）、女性の性的機能不全、インポテンツまたは糖尿病合併症（例えば糖尿病性壊疽、糖尿病性関節症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障または糖尿病性網膜症）のような種々の疾患の治療および／または予防に有用である。

- 25 化合物 (I) の用量は患者の年齢および症状により異なるが、全身投与の場合には、通常、1回当たり0.01~0.5mg、1mg、5mg、10mg、50mg、100mg、250mgおよび500mg、そして1日当たり約0.01~1000mg、好ましくは0.2~500mg、より好ましくは0.5

～100mgの量が投与される。長期間にわたる投与の場合には、一日の服用量は約0.3mg～1000mgの範囲である。

実施例

- 5 以下、この発明を実施例により説明するが、この発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

製造例 1

- ジメチルホルムアミド (60 mL) 中の 2-[(トランス-4-アミノシクロヘキシル) アミノ]-N-(3, 4-ジメトキシベンジル)-5ニトロベンズアミド (10 g) の溶液に、蟻酸エチル (200 mL) を加え、混合物を還流しながら 8 時間加熱した。この混合物を酢酸エチルと水に分配した。分離された有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空下に蒸発させた。残留物を、クロロホルムおよびメタノールの混合物 (20 : 1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製した。得られた生成物をエタノールから再結晶して、N-(3, 4-ジメトキシベンジル)-2-[(トランス-4-ホルムアミドシクロヘキシル) アミノ]-5-ニトロベンズアミド・2水和物 (7.21 g) を黄色結晶として得た。これは 2 水和物結晶であった。
- 15 1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製した。得られた生成物をエタノールから再結晶して、N-(3, 4-ジメトキシベンジル)-2-[(トランス-4-ホルムアミドシクロヘキシル) アミノ]-5-ニトロベンズアミド・2水和物 (7.21 g) を黄色結晶として得た。これは 2 水和物結晶であった。
- 20 NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.25-1.55 (4H, br), 1.79-1.92 (2H, br), 1.95-2.10 (2H, br), 3.47-3.59 (1H, br), 3.60-3.72 (1H, br), 3.73 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.37 (2H, d, $J=7$ Hz), 6.85-6.96 (4H, m), 7.95 (1H, s), 8.04 (1H, br), 8.08 (1H, dd, $J=4, 8$ Hz), 8.60 (1H, d, $J=4$ Hz), 9.01 (1H, d, $J=8$ Hz), 9.32 (1H, br)
- 25 Mass m/z : 455 (M^+).

実施例 1

(R)-N-(3,4-ジメトキシベンジル)-2-(2-ヒドロキシ-1-
-メチルエチルアミノ)-5-ニトロベンズアミド (1.0 g) およびヒドロ
キシプロピルセルロース (3.0 g) を混合し、この混合物をオープン中、1
50℃で30分間加熱して主薬を溶解した。この混合物を室温まで放冷し、得
5 られた固化物を乳鉢中で粉碎した後、30号メッシュの篩を通して固体分散体
を得た。

実施例2

N-(3,4-ジメトキシベンジル)-2-[(トランス-4-ホルムアミ
10 ドシクロヘキシル) アミノ]-5-ニトロベンズアミド・2水和物 (1.0 g)
およびヒドロキシプロピルメチルセルロース (3.0 g) を混合し、この混合
物をオープン中、165℃で30分間加熱して主薬を溶解した。この混合物を
室温まで放冷し、得られた固化物を乳鉢中で粉碎した後、30号メッシュの篩
を通して固体分散体を得た。

15

実施例3

N-(3,4-ジメトキシベンジル)-2-[(トランス-4-ホルムアミ
ドシクロヘキシル) アミノ]-5-ニトロベンズアミド・2水和物 (1.0 g)
およびポリビニルピロリドン (3.0 g) を混合し、この混合物をオープン中、
20 175℃で30分間加熱して主薬を溶解した。この混合物を室温まで放冷し、
得られた固化物を乳鉢中で粉碎した後、30号メッシュの篩を通して固体分散
体を得た。

実施例4

25 N-(4-クロロ-3-メトキシベンジル)-2-[2-ヒドロキシ-1-
(ヒドロキシメチル) エチルアミノ]-5-ニトロベンズアミド (1.0 g)
およびポリエチレングリコール6000 (3.0 g) を混合し、この混合物を
オープン中、165℃で30分間加熱して主薬を溶解した。この混合物を室温
まで放冷し、得られた固化物を乳鉢中で粉碎した後、30号メッシュの篩を通

して固体分散体を得た。

実施例 5

N- (3, 4-ジメトキシベンジル) -2- [(トランス-4-ホルムアミ
5 ドシクロヘキシル) アミノ] -5-ニトロベンズアミド・2水和物 (1.0 g)
をエタノール/アセトン (1/2) 混液 (100 mL) 中に溶解した。この溶
液にヒドロキシプロピルセルロース (3.0 g) を溶解した後、溶媒をロータ
リーエバポレーターを用いて留去した。残渣を一夜真空乾燥したのち、固化物
を乳鉢中で粉碎し、30号メッシュの篩を通して固体分散体を得た。

10

実施例 6

(S) -5-シアノ-N- (3, 4-ジメトキシベンジル) -2- (2-ヒ
ドロキシ-1-メチルエチルアミノ) ベンズアミド (1.0 g) をエタノール
/アセトン (1/2) 混液 (100 mL) 中に溶解した。この溶液にヒドロキ
15 シプロピルメチルセルロース (3.0 g) を分散させた後、溶媒をロータリー
エバポレーターを用いて留去した。残渣を一夜真空乾燥したのち、固化物を乳
鉢中で粉碎し、30号メッシュの篩を通して固体分散体を得た。

実施例 7

20 N- (3-クロロ-4-メトキシベンジル) -2- [2-ヒドロキシ-1-
(ヒドロキシメチル) エチルアミノ] -5- (トリフルオロメチル) ベンズア
ミド (1.0 g) をエタノール/アセトン (1/2) 混液 (100 mL) 中に
溶解した。この溶液にポリビニルピロリドン (3.0 g) を溶解した後、溶媒
をロータリーエバポレーターを用いて留去した。残渣を一夜真空乾燥した後、
25 固化物を乳鉢中で粉碎し、30号メッシュの篩を通して固体分散体を得た。

実施例 8

(R) -N- (3, 4-ジメトキシベンジル) -2- (2-ヒドロキシ-1
-メチルエチルアミノ) -5-ニトロベンズアミド (1.0 g) をエタノール

／アセトン（１／２）混液（１００ｍＬ）中に溶解した。この溶液にポリエチレングリコール６０００（３．０ｇ）を溶解した後、溶媒をロータリーエバポレーターを用いて留去した。残渣を一夜真空乾燥したのち、固化物を乳鉢中で粉砕し、３０号メッシュの篩を通して固体分散体を得た。

5

実施例 9

N－（３，４－ジメトキシベンジル）－２－〔（トランス－４－ホルムアミドシクロヘキシル）アミノ〕－５－ニトロベンズアミド・２水和物（１．０ｇ）およびヒドロキシプロピルメチルセルロース（２．０ｇ）を混合し、この混合物をオープン中、１６５℃で３０分間加熱して主薬を溶解した。この混合物を室温まで放冷し、得られた固化物を乳鉢中で粉砕し、３０号メッシュの篩を通して固体分散体を得た。

10

実施例 10

15 N－（３，４－ジメトキシベンジル）－２－〔（トランス－４－ホルムアミドシクロヘキシル）アミノ〕－５－ニトロベンズアミド・２水和物（１．０ｇ）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（２．０ｇ）、マンニトール（１．０ｇ）、クロスボビドン（１．０ｇ）およびステアリン酸ポリオキシル４０（０．１ｇ）を混合し、この混合物をオープン中、１６５℃で３０分間加熱して主薬を溶解した。この混合物を室温まで放冷し、得られた固化物を乳鉢中で粉砕し、３０号メッシュの篩を通して固体分散体を得た。

20

実施例 11

1－（３－クロロ－４－メトキシベンジル）－６－シアノ－３－（トランス－４－ヒドロキシシクロヘキシル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｂ〕ピリジン－２－オン（１．０ｇ）およびヒドロキシプロピルメチルセルロース（３．０ｇ）を混合し、この混合物をオープン中、１７０℃で３０分間加熱して主薬を溶解した。この混合物を室温まで放冷し、得られた固化物を乳鉢中で粉砕した後、３０号メッシュの篩を通して固体分散体を得た。

25

実施例 12

1- (3-ブロモ-4-メトキシベンジル) -6-シアノ-3- (トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-オン (1.0 g) およびポリビニルピロリドン (3.0 g) を混合し、この混合物をオープン中、165℃で30分間加熱して主薬を熔融した。この混合物を室温まで放冷し、得られた固化物を乳鉢中で粉碎した後、30号メッシュの篩を通して固体分散体を得た。

10 実施例 13

1- (3-クロロ-4-メトキシベンジル) -6-シアノ-3- (シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル) -2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-オンをエタノール/アセトン (1/2) 混液 (100 mL) 中に溶解した。この溶液にポリエチレングリコール6000 (3.0 g) を溶解した後、溶媒をロータリーエバポレーターを用いて留去した。残渣を一夜真空乾燥したのち、固化物を乳鉢中で粉碎し、30号メッシュの篩を通して固体分散体を得た。

なお、以上の実施例1~13で得られる固体分散体中の有効成分は示差走査
20 熱量測定の結果、いずれも非晶質体であった。

実施例 14

実施例9で得られた固体分散体1gに、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース2g、ステアリン酸マグネシウム0.02gおよび乳糖適量を加えて、全
25 量6gとし、攪拌混合した後、1錠当たり有効成分が180mgとなるように打錠して錠剤を得た。

実施例 15

実施例9で得られた固体分散体1gに、ステアリン酸マグネシウム0.11

7 g および乳糖適量を加えて全量 11.7 g とし、攪拌混合した後、1号カプセルに充填して1カプセル当たり有効成分 350 mg を含むカプセル剤を得た。

実施例 16

- 5 実施例 9 で得られた固体分散体 1 g に乳糖 15.67 g を添加し、攪拌混合した後、乾式造粒し、整粒して顆粒剤を得た。

比較例 1

- 10 N- (3, 4-ジメトキシベンジル) -2- [(トランス-4-ホルムアミドシクロヘキシル) アミノ] -5-ニトロベンズアミド・2水和物をその融点以上の温度 (約 220℃) で3分間加熱した後、放冷して室温まで冷却した。得られた固化物は非晶質体であった。

試験例 1 (主薬の溶解度試験)

- 15 N- (3, 4-ジメトキシベンジル) -2- [(トランス-4-ホルムアミドシクロヘキシル) アミノ] -5-ニトロベンズアミド・2水和物 (以下、「主薬 1」という) を有効成分として含む実施例 2、3 および 5 で得られた固体分散体 (以下、それぞれ「製剤 2」、「製剤 3」、および「製剤 5」という)、比較例 1 で得られた主薬 1 の非晶質体ならびに製造例 1 で得られた主薬 1 の結
20 晶の溶解度を比較した。試験は主薬 1 の 15 mg 相当量を含む製剤 2、製剤 3、製剤 5、主薬 1 の非晶質体ならびに主薬 1 の結晶をそれぞれ 37℃ に加温した水 7.5 mL に添加し、スターラーで攪拌したときの主薬 1 の濃度を測定することにより行った。その結果を図 1 に示す。図 1 は、製剤 2、3 および 5、非
25 晶質体ならびに主薬 1 の結晶の水に対する溶解度の経時的変化を示すグラフである。また、それぞれの水中における主薬 1 の最高到達濃度を表 1 に示す。

表 1

	水中における主薬 1 の 最高到達濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
主薬 1 を含む製剤 2	45.46
主薬 1 を含む製剤 3	36.22
主薬 1 を含む製剤 5	39.17
主薬 1 の非晶質体	8.68
主薬 1 の結晶	0.38

図 1 および表 1 から明らかなように、製剤 2、3 および 5 は、主薬 1 の結晶
 および主薬 1 の非晶質体に比べて、いずれも優れた溶解性を示した。特に、製
 5 剤 2 は溶解度が高く、さらにその溶解度の維持にも優れていることが判明した。

試験例 2 (主薬 1 の結晶状態試験)

主薬 1 を含む上記の製剤 2 および 3 ならびに主薬 1 の非晶質体を 70℃で 7
 日間保存した後の、主薬 1 の結晶状態を、示差走査熱量測定 (以下、DSC と
 10 略す) を行って試験した。その結果を表 2 に示す。高分子担体を含有しない非
 晶質体は、70℃で 7 日間保存することにより非晶質体から結晶に転移してい
 ることが示唆されたが、製剤 2 および 3 では、70℃で 7 日間保存した後でも、
 非晶質体から結晶への転移は生じておらず、非晶質状態で安定であることが確
 認された。

15

表 2

		DSC 測定結果
製剤 2	保存前	結晶の存在を示す融解による吸熱ピークを認めない
	保存後	結晶の存在を示す融解による吸熱ピークを認めない
製剤 3	保存前	結晶の存在を示す融解による吸熱ピークを認めない
	保存後	結晶の存在を示す融解による吸熱ピークを認めない
非晶質体 A	保存前	結晶の存在を示す融解による吸熱ピークを認めない
	保存後	結晶の存在を示す融解による吸熱ピークを認める

試験例 3 (主薬 1 の経口吸収試験)

(1) 試験製剤

20 主薬 1 を有効成分として含む実施例 9 で得られた製剤 (以下、「製剤 9」と

いう) 480 mg を水 50 mL に分散させた懸濁液 (以下、「懸濁液 9」という)、および主薬 1 の結晶 160 mg を水 50 mL に分散させた懸濁液 (以下、「対照懸濁液」という) を試験に用いた。

5 (2) 試験方法

一夜絶食した雄性ビーグル犬 (体重 10 ~ 12 kg、1 群 3 匹) を用い、上記の懸濁液 9 および対照懸濁液を単回、経口投与した。主薬の投与量は主薬 1 として 3.2 mg/kg となるように調整した。

10 (3) 試験結果

図 2 に平均血漿中濃度推移を示す。図 2 は、懸濁液 9 および対照懸濁液を経口投与したときの平均血漿中濃度の推移を示すグラフである。また、表 3 に PK パラメータを示す。表中、 C_{max} は最高血漿中濃度を表し、 T_{max} は最高血漿中濃度到達時間を表し、 AUC_{0-24hr} は投与から 24 時間後までの血漿中濃度時間曲線下面積を表す。なお、バイオアベイラビリティ (BA) は、別途実施した静脈内投与試験で得た AUC をもとに算出した。表中の各数値は「平均値 ± 標準誤差」として示す。

表 3

試料	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (時間)	AUC_{0-24hr} (ng・時間/mL)	BA (%)
懸濁液 9	457.4 ± 48.3	2.0 ± 0.0	3876.5 ± 665.6	54.3
対照懸濁液	21.7 ± 0.7	3.3 ± 0.7	155.8 ± 38.6	2.2

表 3 から明らかなように、製剤 9 を含む懸濁液 9 は、対照懸濁液と比較した場合、 C_{max} および AUC_{0-24hr} のいずれもが約 20 倍高い値を示した。また、懸濁液 9 の BA の数値から、製剤 9 の優れた経口吸収性が明らかとなった。

25 試験例 4 (主薬 1 の結晶状態および溶解度試験)

上記の製剤 9 を 50℃ で 3 ヶ月間保存した後、主薬 1 の結晶状態を DSC を用いて試験した。その結果、3 ヶ月間の保存後も製剤 9 中の主薬 1 は非晶質体

から結晶への転移を示す吸熱ピークが認められず、非晶質状態で安定であることが確認された。また、50℃で3ヶ月間保存した後に溶解度の測定も行った。溶解度測定は、日本薬局方第13改正記載の溶出試験第2法を用い、水900 mLを試験液として主薬1の50 mg相当量を添加し、パドル回転数50 rpmで攪拌して経時的に主薬1の濃度を測定することにより行った。その結果を表4に示す。表4から明らかなように、主薬1の最高到達濃度も50℃で3ヶ月保存の前後で変化がなかった。

表4

	主薬1の最高到達濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
保存前	37.80
保存後	37.17

10

これらの結果から、製剤9中においても主薬1が非晶質体として安定に存在していることが判明した。

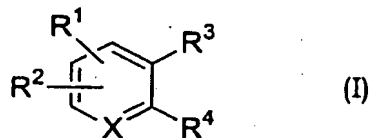
産業上の利用の可能性

- 15 化合物(I)またはその塩を主薬として含むこの発明の固体分散体は、長期間、化合物(I)およびその塩が非晶質状態で安定に存在し得るため、長期間にわたり極めて優れた経口吸収性を示す。

請求の範囲

1. 式 (I) :

5



[式中、

XがCHであるとき、次の定義1:

10

R¹は、水素原子またはハロゲン原子であり、R²は、電子求引基であり、R³は、式: -CONH-A-R¹³ [ここで、

Aは低級アルキレン基であり、

15

R¹³は、水素原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、シクロアルキル基、置換もしくは非置換アリール基または低級アルキルで置換されていてもよい不飽和複素環式基である] で表される基であり、

R⁴は、式: -NH-R¹⁴ [ここで、

20

R¹⁴は、低級アルコキシ基、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の複素環式基、低級アルキルもしくはハロ (低級) アルキルで置換されていてもよいアミノ基、式: -CH₂-R¹⁵ (ここで、R¹⁵はシクロアルキル基または不飽和複素環式基である) で表される基または式: -CR¹⁶R¹⁷R¹⁸ (ここで、R¹⁶およびR¹⁷はそれぞれ独立して、カルボキシ基、保護されたカルボキシ基、低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル基、またはハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アジド、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、保護されたカルボキシ、低級アルカンスルホニル、アシルオキシ、低級アルカンスルホニルオキシ、アリール、アリールオキシ (シアノで置換されていてもよい)、不飽和複素環式基 (低級アルキルで置換されていてもよい)、グアニジノ (低級アルキル、シアノおよび/またはハロゲンで置換さ

25

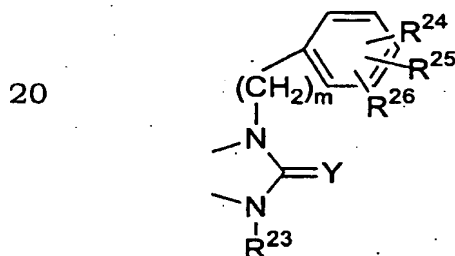
5 れていてもよい)、イソチオウレイド(低級アルキルおよび/またはシアノで置換されていてもよい)ならびにアミノ(アシル、保護されたカルボキシ、低級アルカンスルホニル、低級アルカンスルホニルオキシもしくはアリアルオキシカルボニルで置換されていてもよい)からなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい低級アルキル基であるか、あるいは

10 R^{16} および R^{17} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、置換もしくは非置換の飽和炭素環式基、またはヒドロキシで置換されていてもよい不飽和炭素環式基を形成していてもよく、そして R^{18} は水素原子、低級アルコキシ基またはヒドロキシもしくは低級アルコキシで置換されていてもよい低級アルキル基である)で表される基である]で表される基であるか、あるいは次の定義2:

R^1 は、水素原子であり、

15 R^2 は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルバモイル基、複素環式基で置換されていてもよい低級アルキルカルバモイル基、カルボキシ基、保護されたカルボキシ基、低級アルキル基、ハロ(低級)アルキル基、低級アルコキシ基、アシル基または低級アルカンスルホニル基であり、

R^3 および R^4 は、一緒に、式:



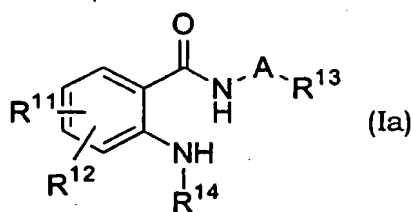
[ここで、

25 Yは酸素原子または硫黄原子であり、

R^{23} は、低級アルキル基、シクロアルキル基または複素環式基であり、これらのうち低級アルキル基はヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、アシル、低級アルコキシ置換アラルキルオキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、アシルアミノ、低級アルコキシカルボニルアミノ、低級ア

- 5 ルカンスルホニルアミノ、ウレイド、低級アルキルウレイド、スルファモイルアミノ、保護されたカルボキシ、カルボキシ、低級アルカン
 スルホニル、低級アルキレンジオキシ、カルバモイル、低級アルキル
 カルバモイルおよびスルファモイルからなる群から選択される 1 ～
 10 3 の置換基を有していてもよく、シクロアルキル基および複素環式基
 は、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、アシル、低級アルコキシ置
 換アラルキルオキシ、アミノ、アシルアミノ、低級アルコキシカルボ
 ニルアミノ、低級アルカンスルホニルアミノ、ウレイド、低級アルキ
 ルウレイド、スルファモイルアミノ、保護されたカルボキシ、低級ア
 15 ルカンスルホニル、低級アルキル、ヒドロキシ（低級）アルキル、保
 護されたヒドロキシ（低級）アルキル、低級アルキレンジオキシ、カ
 ルバモイルおよびスルファモイルからなる群から選択される 1 ～ 3
 の置換基を有していてもよく、
 R^{24} 、 R^{25} および R^{26} は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン
 20 原子、低級アルカノイル基、カルボキシ基、保護されたカルボキシ基、
 カルバモイル基、ニトロ基、シアノ基、低級アルキル基、ヒドロキシ
 置換低級アルキル基、低級アルコキシ基または低級アルコキシ置換ア
 ラルキル基であるか、または R^{24} 、 R^{25} および R^{26} のいずれか 2 つ
 が一緒になって低級アルキレンジオキシ基を形成していてもよく、
 25 m は 1 または 2 の整数である] で表される基を意味し、
 X が窒素原子であるとき、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はいずれも上記の定義 2 と
 同じ意味を有する]
 で表される化合物 (I)、またはその塩および高分子担体からなる固体分散体。

25 2. 化合物 (I) が、式 (I a) :



5

[式中、

R^{11} は水素原子またはハロゲン原子であり、

R^{12} は電子求引基であり、

10 R^{13} は水素原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、シクロアルキル基、置換もしくは非置換アリール基または低級アルキルで置換されていてもよい不飽和複素環式基であり、

Aは低級アルキレン基であり、

15 R^{14} は、低級アルコキシ基、置換もしくは非置換の、飽和もしくは不飽和の複素環式基、低級アルキルもしくはハロ（低級）アルキルで置換されていてもよいアミノ基、式： $-CH_2-R^{15}$ （ここで、 R^{15} はシクロアルキル基または不飽和複素環式基である）で表される基または式： $-CR^{16}R^{17}R^{18}$ （ここで、 R^{16} および R^{17} はそれぞれ独立して、カルボキシ基、保護されたカルボキシ基、低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル基、またはハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アジド、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、保護されたカルボキシ、低級アルカンスルホニル、アシルオキシ、低級アルカンスルホニルオキシ、アリール、アリールオキシ（シアノで置換されていてもよい）、不飽和複素環式基（低級アルキルで置換されていてもよい）、グアニジノ（低級アルキル、

20 シアノおよび／またはハロゲンで置換されていてもよい）、イソチオウレイド（低級アルキルおよび／またはシアノで置換されていてもよい）ならびにアミノ（アシル、保護されたカルボキシ、低級アルカンスルホニル、低級アルカンスルホニルオキシもしくはアリールオキシカルボニルで置換されていてもよい）からなる群より選択される1またはそれ以

25

上の置換基で置換されていてもよい低級アルキル基であるか、あるいは R^{16} および R^{17} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の飽和炭素環式基、またはヒドロキシで置換されていてもよい不飽和炭素環式基を形成していてもよく、そして

- 5 R^{18} は水素原子、低級アルコキシ基またはヒドロキシもしくは低級アルコキシで置換されていてもよい低級アルキル基である) で表される基である]

で表されるアントラニル酸誘導体 (I a) である請求項 1 に記載の固体分散体。

- 10 3. 式 (I a) において、

R^{11} が水素原子であり、

R^{12} がニトロ基、シアノ基またはハロ (低級) アルキル基であり、

R^{13} がシアノ、低級アルコキシおよび/またはハロゲンで置換されたフェニル基であり、

- 15 R^{14} が式: $-CR^{16}R^{17}R^{18}$ [ここで、 R^{16} および R^{17} は、それぞれ独立してヒドロキシで置換されていてもよい低級アルキル基であるか、あるいは、 R^{16} および R^{17} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、ヒドロキシ、低級アルコキシまたはアシルアミノで置換されている飽和炭素環式基であり、そして R^{18} は水素原子である] で表される基であり、

- 20 A が低級アルキレン基である請求項 2 に記載の固体分散体。

4. アントラニル酸誘導体 (I a) が、

(R) -N-(3, 4-ジメトキシベンジル) -2-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチルアミノ) -5-ニトロベンズアミド、

- 25 N-(4-クロロ-3-メトキシベンジル) -2-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル) エチルアミノ] -5-ニトロベンズアミド、

N-(3, 4-ジメトキシベンジル) -2-[(トランス-4-ホルムアミドシクロヘキシル) アミノ] -5-ニトロベンズアミド・2水和物、

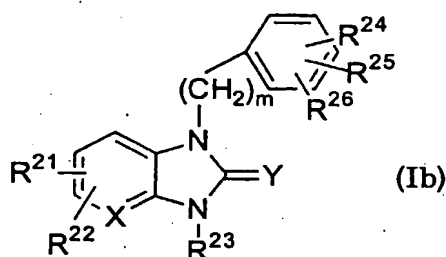
(S) -5-シアノ-N-(3, 4-ジメトキシベンジル) -2-(2-ヒド

ロキシ-1-メチルエチルアミノ) ベンズアミドまたは
 N-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)-2-[2-ヒドロキシ-1-(ヒ
 ドロキシメチル)エチルアミノ]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミ
 ドである請求項3に記載の固体分散体。

5

5. 化合物 (I) が、
 式 (Ib) :

10



[式中、

- 15 XはCHまたは窒素原子であり、
 R^{21} は、水素原子であり、
 R^{22} は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルバモイル基、複素環式
 基で置換されていてもよい低級アルキルカルバモイル基、カルボキシ基、
 保護されたカルボキシ基、低級アルキル基、ハロ（低級）アルキル基、
 20 低級アルコキシ基、アシル基または低級アルカンスルホニル基であり、
 Yは酸素原子または硫黄原子であり、
 R^{23} は、低級アルキル基、シクロアルキル基または複素環式基であり、
 これらのうち低級アルキル基はヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、アシ
 ル、低級アルコキシ置換アルキルオキシ、アミノ、低級アルキルアミ
 25 ノ、アシルアミノ、低級アルコキシカルボニルアミノ、低級アルカンス
 ルホニルアミノ、ウレイド、低級アルキルウレイド、スルファモイルア
 ミノ、保護されたカルボキシ、カルボキシ、低級アルカンスルホニル、
 低級アルキレンジオキシ、カルバモイル、低級アルキルカルバモイルお
 よびスルファモイルからなる群から選択される1～3の置換基を有して

いてもよく、シクロアルキル基および複素環式基は、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、アシル、低級アルコキシ置換アラルキルオキシ、アミノ、アシルアミノ、低級アルコキシカルボニルアミノ、低級アルカンスルホニルアミノ、ウレイド、低級アルキルウレイド、スルファモイルアミノ、保護されたカルボキシ、低級アルカンスルホニル、低級アルキル、ヒドロキシ（低級）アルキル、保護されたヒドロキシ（低級）アルキル、低級アルキレンジオキシ、カルバモイルおよびスルファモイルからなる群から選択される1～3の置換基を有していてもよく、

5
10 R^{24} 、 R^{25} および R^{26} は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルカノイル基、カルボキシ基、保護されたカルボキシ基、カルバモイル基、ニトロ基、シアノ基、低級アルキル基、ヒドロキシ置換低級アルキル基、低級アルコキシ基または低級アルコキシ置換アラルキル基であるか、または R^{24} 、 R^{25} および R^{26} のいずれか2つが一緒になって低級アルキレンジオキシ基を形成していてもよく、

15 m は1または2の整数である]

で表される縮合イミダゾール誘導体（I b）である請求項1に記載の固体分散体。

6. 式（I b）において、

20 Xが窒素原子であり、

R^{21} が水素原子であり、

R^{22} がシアノ基であり、

Yが酸素原子であり、

25 R^{23} がヒドロキシまたは低級アルカノイルオキシで置換されたシクロヘキシル基であり、

R^{24} が水素原子であり、

R^{25} がハロゲン原子であり、

R^{26} が低級アルコキシ基である請求項5に記載の固体分散体。

7. 縮合イミダゾール誘導体 (I b) が、
1 - (3 - クロロ - 4 - メトキシベンジル) - 6 - シアノ - 3 - (トランス -
4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4,
5 - b] ピリジン - 2 - オン、
5 1 - (3 - ブロモ - 4 - メトキシベンジル) - 6 - シアノ - 3 - (トランス -
4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4,
5 - b] ピリジン - 2 - オンまたは
1 - (3 - クロロ - 4 - メトキシベンジル) - 6 - シアノ - 3 - (シス - 4 -
ヒドロキシシクロヘキシル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4, 5
10 - b] ピリジン - 2 - オン

である請求項 6 に記載の固体分散体。

8. 高分子担体が、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメ
チルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニ
15 ルピロリドンまたは平均分子量 4, 0 0 0 以上のポリエチレングリコールであ
る請求項 1 ~ 7 のいずれか一つに記載の固体分散体。

9. 化合物 (I) またはその塩、高分子担体および有機溶媒からなる混合物
から有機溶媒を蒸発させて、化合物 (I) またはその塩の固体分散体を得るこ
20 とからなる化合物 (I) またはその塩の固体分散体の製造方法。

10. 混合物が、化合物 (I) またはその塩を予め有機溶媒に溶解し、その
溶液に高分子担体を溶解もしくは分散させて得られる請求項 9 に記載の製造方
法。
25

11. 有機溶媒が、低級アルカノールもしくはアセトン、またはこれらの混
合物である請求項 9 または 10 に記載の製造方法。

12. 化合物 (I) またはその塩を高分子担体の共存下で熔融し、この熔融

混合物を冷却固化させて化合物（I）またはその塩の固体分散体を得ることからなる化合物（I）またはその塩の固体分散体の製造方法。

13. 溶融が、140～180℃で行われる請求項12に記載の製造方法。

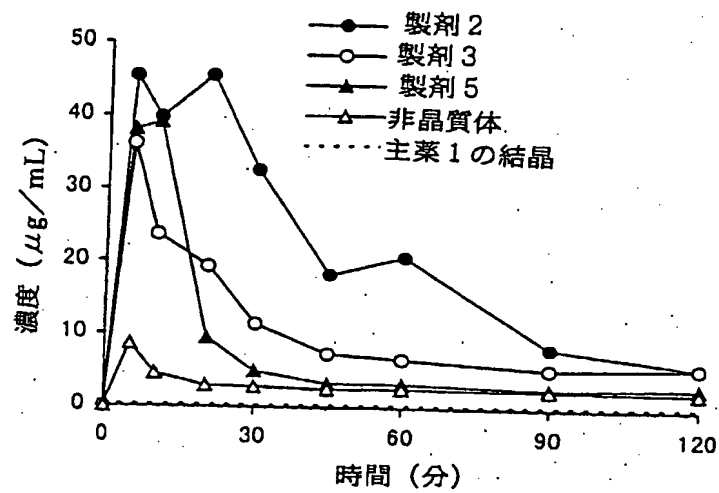
5

14. 原料として用いられる化合物（I）またはその塩が、結晶体である請求項9～13のいずれか一つに記載の製造方法。

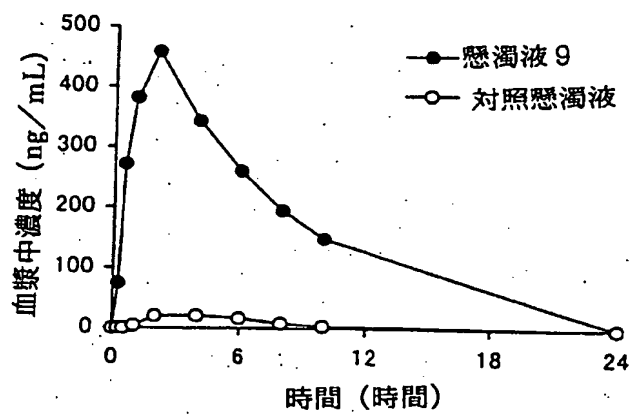
15. 請求項1～8のいずれか一つに記載の化合物（I）またはその塩の固体分散体と、任意に医薬的に許容される添加剤とからなる医薬製剤。

10

第1図



第2図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/02965

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/166, 31/277, 31/437, 9/16, 9/20, 47/38, 47/32, 47/34,
C07C237/32, 255/58, C07D471/04
//A61P43/00, 9/10, 9/12, 15/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/166, 31/277, 31/437, 9/16, 9/20, 47/38, 47/32, 47/34,
C07C237/32, 255/58, C07D471/04
//A61P43/00, 9/10, 9/12, 15/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO, 99/54284, A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 28 October, 1999 (28.10.99) & AU, 9931708, A & BR, 9909781, A & EP, 1080069, A1 & CZ, 200003897, A	1-4, 8-15
Y	US, 5661169, A (SANOFI), 26 August, 1997 (26.08.97) & EP, 694536, A1 & FR, 2722190, A & JP, 8-73439, A	1, 5, 8-15
Y	WO, 99/57103, A1 (NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD.), 11 November, 1999 (11.11.99) & AU, 9935388, A	1, 5-15
PY	WO, 01/05770, A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 25 January, 2001 (25.01.01) (Family: none)	1, 5-15
Y	JP, 5-310571, A (ISHIHARA SANGYO KAISHA, LTD.), 22 November, 1993 (22.11.93) (Family: none) (especially, Claim 2; Par. Nos. [0001], [0052])	1-11, 14-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
05 June, 2001 (05.06.01)

Date of mailing of the international search report
19 June, 2001 (19.06.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/02965

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 2000-72676, A (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 07 March, 2000 (07.03.00) (Family: none) (especially, Claim 4; Par. Nos. [0001], [0030])	1-11, 14-15
Y	JP, 2-292229, A (Toyama Chemical Co., Ltd.), 03 December, 1990 (03.12.90) (Family: none) (especially, Claim 7; page 2, upper right column, lines 3 to 6; examples 1, 5, 6,)	1-8, 12-15

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ A61K31/166, 31/277, 31/437, 9/16, 9/20, 47/38, 47/32, 47/34, C07C237/32, 255/58, C07D471/04 //A61P43/00, 9/10, 9/12, 15/10		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ A61K31/166, 31/277, 31/437, 9/16, 9/20, 47/38, 47/32, 47/34, C07C237/32, 255/58, C07D471/04 //A61P43/00, 9/10, 9/12, 15/10		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO, 99/54284, A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 28. 10月. 1999 (28. 10. 99) & AU, 9931708, A & BR, 9909781, A & EP, 1080069, A1 & CZ, 200003897, A	1-4, 8-15
Y	US, 5661169, A (SANOFI) 26. 8月. 1997 (26. 08. 97) & EP, 694536, A1 & FR, 2722190, A & JP, 8-73439, A	1, 5, 8-15
Y	WO, 99/57103, A1 (日本ケミファ株式会社)	1, 5-15
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 05. 06. 01	国際調査報告の発送日 19.06.01	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 今村 玲 英 子 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	11. 11月. 1999 (11. 11. 99) & AU, 9935388, A	
PY	WO, 01/05770, A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 25. 1月. 2001 (25. 01. 01) (ファミリーなし)	1, 5-15
Y	JP, 5-310571, A (石原産業株式会社) 22. 11月. 1993 (22. 11. 93) (ファミリーなし) (特に、クレーム2, [0001], [0052])	1-11, 14-15
Y	JP, 2000-72676, A (大鵬薬品工業株式会社) 07. 3月. 2000 (07. 03. 00) (ファミリーなし) (特に、クレーム4, [0001], [0030])	1-11, 14-15
Y	JP, 2-292229, A (富山化学工業株式会社) 03. 12月. 1990 (03. 12. 90) (ファミリーなし) (特に、クレーム7, 第2頁右上欄3~6行, 実施例1, 5, 6)	1-8, 12-15

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.